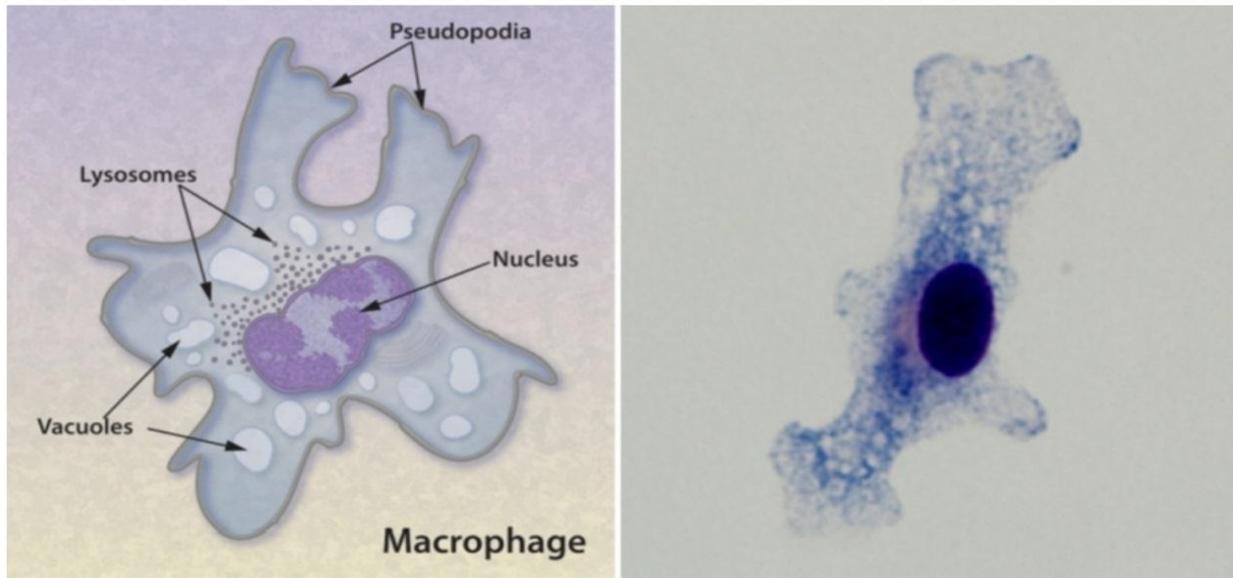


# Immunologie Cellulaire & Moléculaire

## Chapitre 04 : Hématopoïèse



<b>1. Introduction</b>	2
1.1. Mort cellulaire programmée.....	3
2. Les acteurs de l'immunité innée.....	4
2.1. Les cellules dendritiques.....	5
2.2. Cellules mononuclées.....	6
2.3. La cellule natural de killer.....	7.8
2.4. Les différents types de TCR .....	9
2.5. Les lymphocytes NKT (natural Killer T).....	9
3. Les acteurs de l'immunité adaptative.....	9
3.1. Lymphocytes B.....	10
3.2. Lymphocyte T.....	11.12
3.2.1. Lymphocytes T régulateurs.....	13
4. Moelle osseuse.....	14
4.1. Regards sur la clinique.....	14
4.2. Les greffes et les transfusions.....	14

## Chapitre 04 : Hématopoïèse

### 1. Introduction

L'hématopoïèse est un processus continu qui maintient généralement un état d'équilibre dans lequel la production des cellules du sang matures est égale à la perte de ces dernières pour maintenir le niveau de l'état d'équilibre. Un érythrocyte a une durée de vie moyenne de 120 jours avant qu'il ne soit phagocyté et digéré par les macrophages de la rate. Les différentes cellules blanches du sang ont des durées de vie allant de quelques jours pour les neutrophiles, à 20 à 30ans pour certains lymphocytes T.

Un être humain moyen doit produire une quantité de cellules blanches du sang estimée à  $3.7 \times 10^{11}$  par jour. Ce système massif est régulé par des mécanismes complexes, ces mécanismes peuvent aussi déterminer si une cellule doit mourir (Mort cellulaire programmé) ou non.

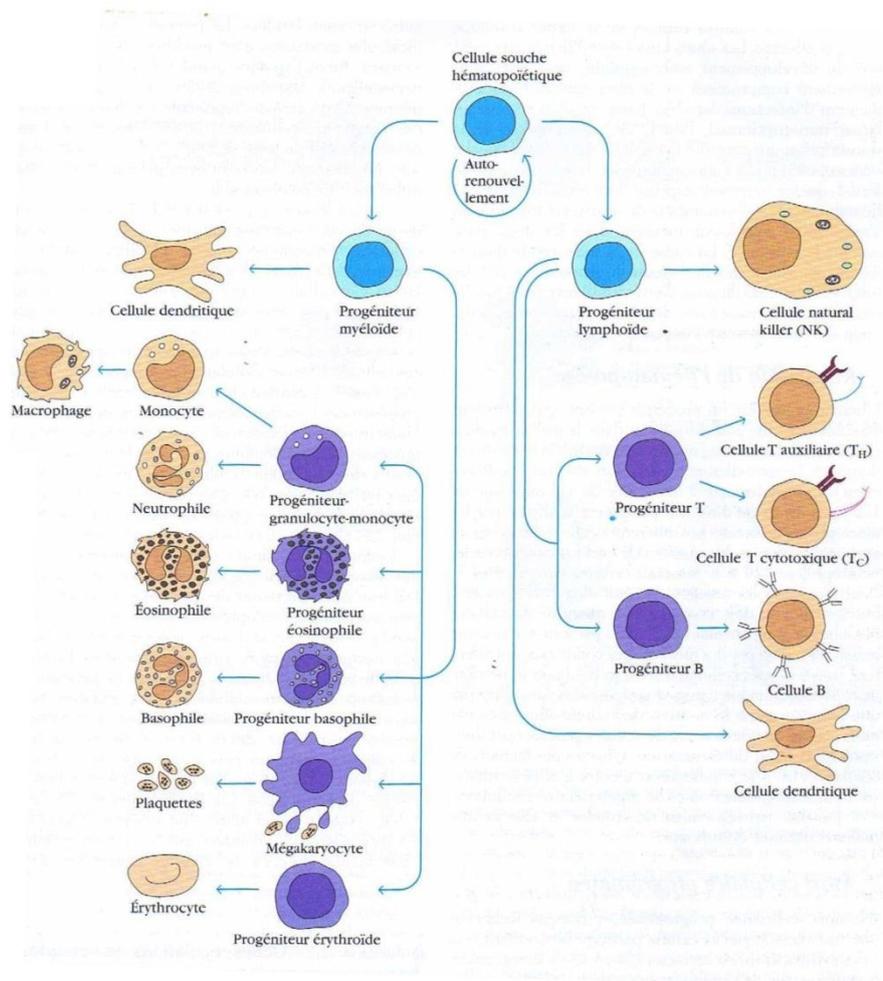
Toutes les cellules du sang dérivent d'un type de cellule appelée souche hématopoïétique (CSH), elles s'autorenouvellent par division cellulaire chez l'homme, l'hématopoïèse est la formation et le développement des cellules rouges et des cellules blanches du sang, et cela commence au cours des premières semaines de développement dans le sac vitellin de l'embryon.

En raison de leur capacité à s'autorenouveler, les cellules souches hématopoïétiques sont maintenues à des niveaux stables tout au long de la vie adulte, cependant lorsqu'il y a une demande accrue d'hématopoïèse, les CSH montrent une énorme capacité de prolifération.

Tôt dans l'hématopoïèse, une cellule souche pluripotente se différencie selon l'une ou l'autre de deux voies, donnant naissance, soit une cellule pro génitrice lymphoïde commune, soit à une cellule souche myéloïde, il est remarquable que chaque cellule du sang mature, spécialisée dans une fonction soit dérivée du même type de cellule souche.

Les cellules pro génitrices ont perdu la capacité d'auto renouvellement et se sont engagées dans une lignée cellulaire particulière. Les cellules pro génitrices lymphoïdes communes donnent les B, les cellules T et les cellules NK.

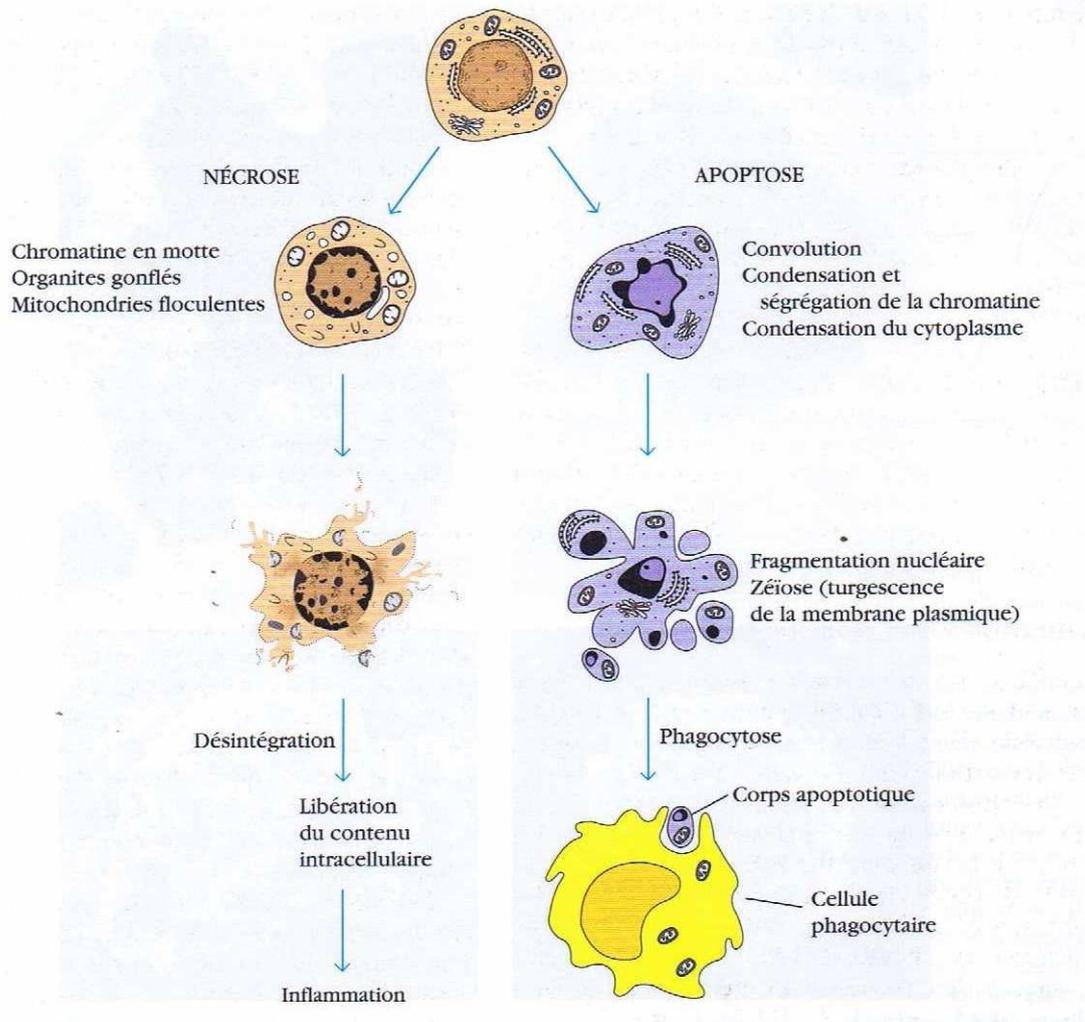
Les cellules souches myéloïdes génèrent le pro géniteurs des cellules rouges du sang, et la plupart des différentes cellules blanches du sang (neutrophiles, éosinophiles, basophiles, monocytes mastocytes). Ainsi que des cellules génératrices de plaquettes, appelées mégacaryocytes. Dans la moelle osseuse, les cellules hématopoïétiques croissent et deviennent matures sur un réseau de cellules stromales. Ces dernières influencent la différenciation des cellules souches hématopoïétiques en leur apportant un micro environnement inducteur de l'hématopoïèse constitué d'une matrice cellulaire et de facteurs de croissance et de différenciation. (Figure 30).



**Figure 30 :** Vue d'ensemble de l'hématopoïèse.

### 1.1. Mort cellulaire programmée

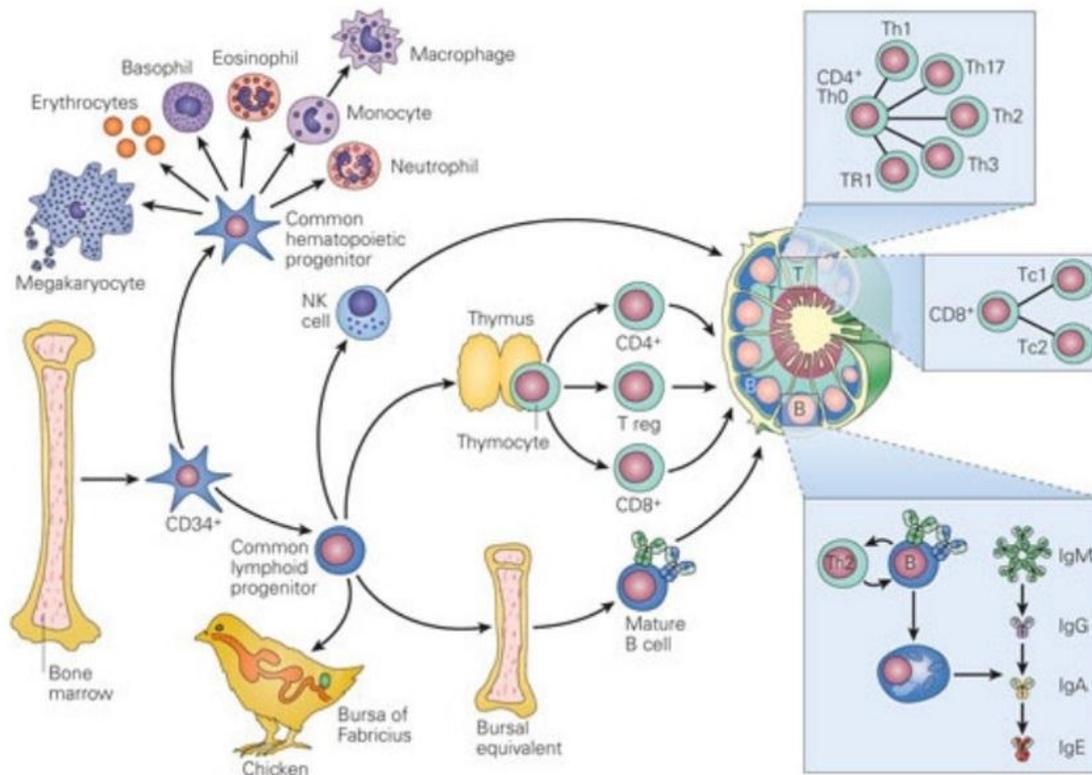
La mort cellulaire programmée, processus induit et ordonné dans lequel la cellule participe activement à sa propre disparition, est un facteur essentiel de la régulation homéostatique de nombreux types de populations cellulaires, y compris ceux du système hématopoïétique. Les cellules qui subissent une mort programmée présentent souvent des modifications morphologiques caractéristiques, dénommées apoptose (figure 31). Ces changements incluent une diminution du volume cellulaire, une modification du cytosquelette dont il résulte une turgescence de la membrane plasmique, une condensation de la chromatine et une dégradation de l'ADN en petits fragments ; une cellule apoptique élimine de minuscules corps apoptiques, entourés de membrane, qui contiennent des organites intacts. Les macrophages phagocytent rapidement les corps apoptiques, ainsi l'apoptose n'induit pas de réponse inflammatoire locale. L'apoptose diffère de la nécrose ; cette dernière est une mort cellulaire résultant d'une lésion, la cellule lésée se gonfle et éclate, libérant ainsi son contenu et déclenchant une réponse inflammatoire.



**Figure 31 :** Comparaison des changements morphologique qui apparaissent dans l'apoptose et la nécrose.

## 2. Les acteurs de l'immunité innée

Parmi les cellules de l'immunité innée, les granulocytes neutrophiles monocytes/macrophages et les cellules dendritiques phagocytent et détruisent des éléments étrangers sur lesquels elles reconnaissent des molécules représentatives des grandes familles d'agents microbiens, les PAMPs (Pathogen Associated Recognition Pattern), mais aussi des molécules associées au stress cellulaire, les DAMPs (Danger Associated Molecular Pattern), grâce à leurs immunorécepteurs appelés PRRs (Pattern Recognition Receptors). Les lymphocytes NK font également partie de l'immunité innée et détruisent les cellules infectées par des virus ou les cellules tumorales. (Figure 32).



**Figure 32 :** Organisation générale du système immunitaire.

### 2.1. Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques sont localisées dans de nombreux tissus et organes dans un état immature ayant une importante capacité de capture d'antigènes.

À l'inverse, lorsqu'elles quittent les tissus et migrent vers les tissus lymphoïdes, elles subissent un processus de maturation qui leur fait perdre cette capacité au profit de l'acquisition d'une propriété de présentation des antigènes aux lymphocytes T.

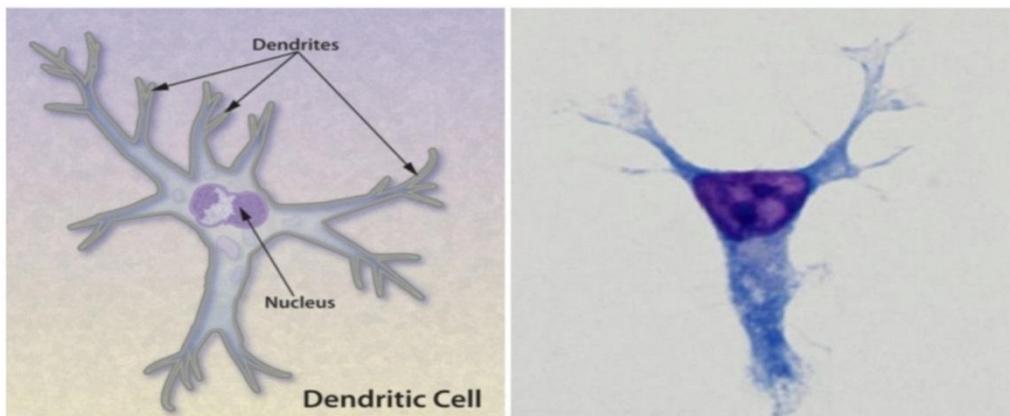
Ce sont les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) les plus importantes car elles sont capables d'activer des lymphocytes T naïfs, et elles jouent ainsi un rôle majeur dans l'initiation de la réponse immunitaire adaptative. Il existe plusieurs types de cellules dendritiques qui possèdent des propriétés différentes.

Identifiées en 1868 lors d'une étude anatomique de la peau par Paul Langerhans, les cellules dendritiques ont été les premières cellules découvertes du système immunitaire. Il existe plusieurs types de cellules dendritiques au moins quatre grandes catégories :

- Les cellules dendritiques (DC) de Langerhans (qui sont localisées dans les couches épidermiques de la peau) ;
- Les DC interstitielles (sont présentes dans les espaces interstitielles de tous les organes excepté le cerveau) ;
- Les DC dérivés de monocytes ;
- Les DC plasmacytoides (sont issus de cellules d'origine lymphoïde, précurseurs de cellules dendritiques).

Chacune dérive de cellules souche hématopoïétiques. Ils proviennent de monocytes qui ont migré de la circulation sanguine vers les tissus, puis elles peuvent migrer vers la lymphe jusqu'au gangliaux-lymphatiques ou retourner vers la circulation sanguine pour aller vers les tissus lymphoïdes. (Figure 33). Les cellules dendritiques se chargent en antigène de trois façons différentes.

- Elles ingèrent l'Ag par phagocytose
- l'internalisent par endocytose
- L'absorbe par pinocytose.

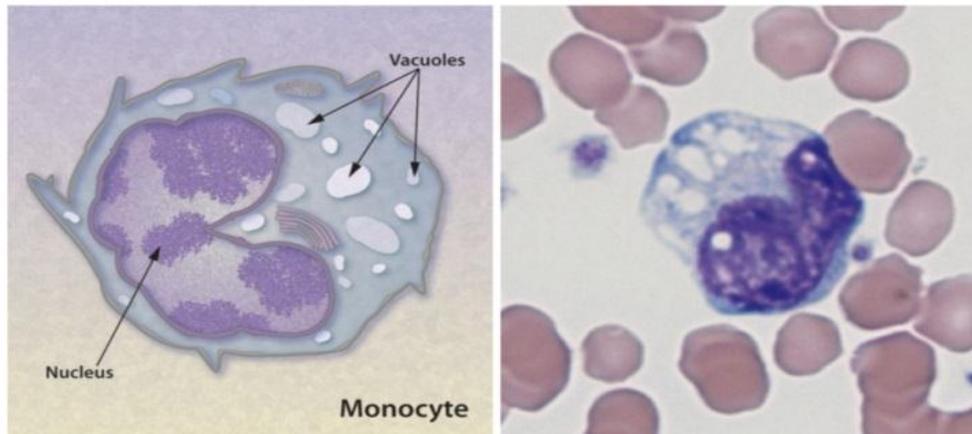


**Figure 33** : Cellule dendritique. (Souris).

## 2.2. Cellules mononuclées

Le système phagocytaire mononuclées est constituées de monocytes circulant dans le sang et de macrophages présents dans les tissus au cours de l'hématopoïèse dans la moelle osseuse, les cellules progénitrices des granulocytes et des monocytes se différencient au promonocyte qui quitte la moelle osseuse et passent dans le sang, où ils se différencient en monocytes matures.

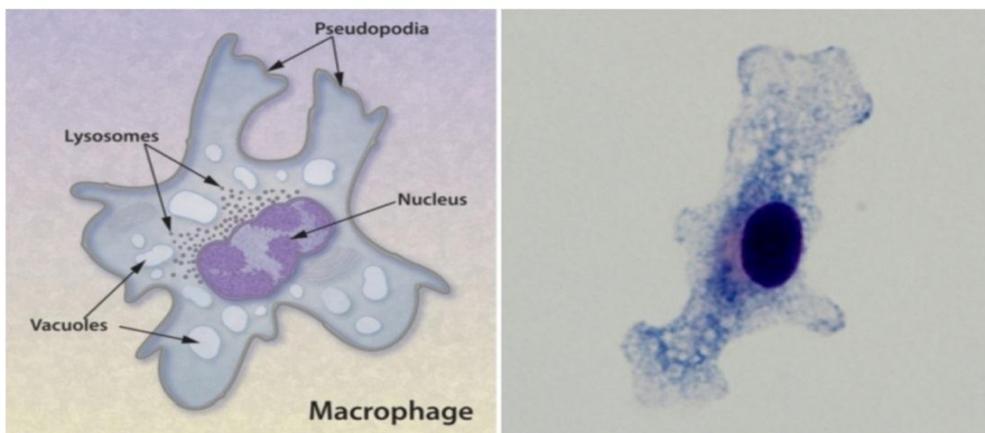
Les monocytes circulent dans le sang pendant environ 8 heures période pendant laquelle ils grossissent : ils migrent ensuite vers les tissus où ils se différencient en macrophages spécifiques des tissus. (Figure 34).



**Figure 34** : Monocyte. (Chat).

Des cellules semblables aux macrophages assurent diverses fonctions des différents tissus et elles sont dénommées en fonction de leur localisation tissulaire. (Figure 35).

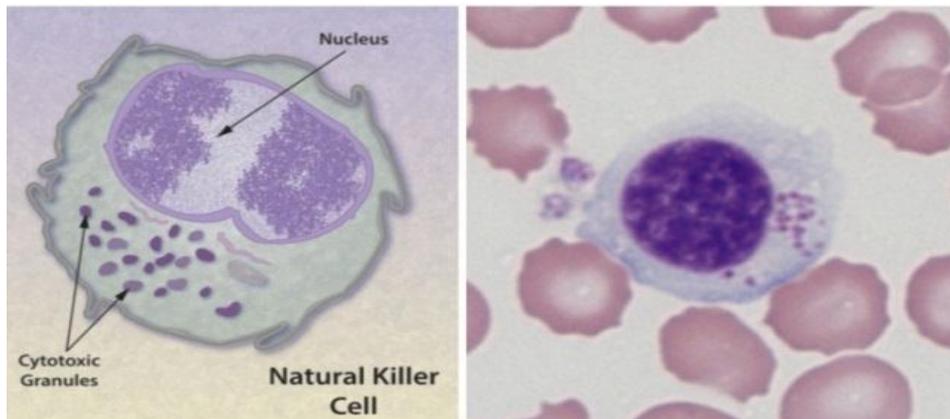
- ✓ macrophages alvéolaires dans le poumon.
- ✓ Histiocytes dans les tissus conjonctifs.
- ✓ Cellules de Kupffer dans le foie.
- ✓ Cellules mésangiales dans le rein.
- ✓ Cellules microgliales dans le cerveau.
- ✓ Ostéoclastes dans l'os.



**Figure 35** : Macrophage. (Souris).

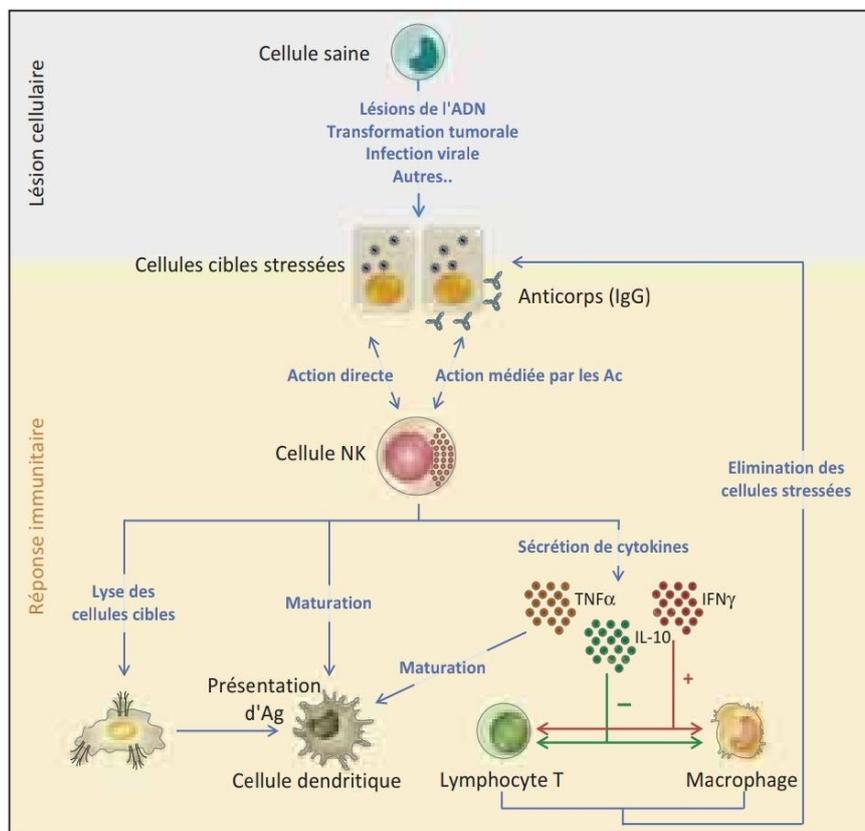
### 2.3 .Les cellules natural de killer

Les lymphocytes NK ou cellules Natural Killer sont des cellules cytotoxiques localisées dans le sang et les organes lymphoïdes périphériques. Ils reconnaissent et détruisent les cellules infectées, endommagées ou ciblées par des anticorps de type IgG. Ils ont également une grande capacité de sécrétion de cytokines comme l'IFN- $\gamma$ . (Figure 36).



**Figure 36 :** Naturel killer NK. (Chien).

Les cellules NK reconnaissent les cellules cibles potentielles dépend du fait que les cellules tumorales et des cellules infectées par certains virus exposent des antigènes contre lesquels le système immunitaire a développé une réponse anticorps de telle façon que des anticorps antitumoraux ou antiviraux soient liés à leur surface. Étant donné que les cellules NK expriment le CD16, qui est un récepteur membranaire pour l'extrémité carboxy-terminale de la molécule d'IgG, appelée Fc, elles peuvent se fixer à ces anticorps et détruire les cellules ainsi marquées. Ceci est un exemple d'un processus connu sous le nom de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). (Figure 37).



**Figure 37 :** Fonctions effectrices des cellules NK.

## 2.4. Les Différents types de TCR

Les TCR sont présent sous deux formes qui se distinguent par leur précocité d'expression. En effet les lymphocytes portant le TCR-1 sortant avant ceux qui portent le TCR-2 (le plus courant).

- Les TCR-1 (**lymphocytes T $\gamma\delta$** ): sont donc ceux exprimés en premiers, et sont constitués des chaînes  $\gamma$  et  $\delta$ . Ils sont associés au cluster de différenciation CD3 mais ne sont en générale pas associés aux clusters CD4 et CD8. Ce type de TCR ne présente qu'un très faible polymorphisme ; ils reconnaissent les antigènes présentés par les molécules CD1 qui sont structurellement proches des molécules du CMH-1. Ces LT ont un potentiel cytotoxique et sécrètent des cytokines (IFN $\gamma$ ), et participent de ce fait à l'immunité anti-tumorale et à la cicatrisation. On les trouve en plus grande quantité à certains endroits comme l'intestin, la peau, et le vagin.
- Les TCR-2 (**lymphocyte T  $\alpha\beta$** ) sont ceux exprimés en deuxièmes, et sont constitués des chaînes  $\alpha$  et  $\beta$ . Ils sont associés aux clusters de différenciations CD3 et un des clusters de différenciations CD4 et CD8 qui caractérisent le type de lymphocyte. (LT-CD4 ou LT-CD8).

## 2.5. Les lymphocytes NKT (Natural killer T)

Ce sont des cellules qui possèdent des caractéristiques phénotypiques propres aux lymphocytes T (notamment un TCR et la présence de CD3), mais également aux lymphocytes NK (expression des molécules CD56 ET CD16). Elles dérivent des thymocytes au niveau du thymus, elles se distinguent des LT $\alpha\beta$  par l'absence des CD4 et CD8. Les lymphocytes NKT sont donc un lien entre le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif. Contrairement aux LT conventionnels dont le TCR reconnaît un peptide présenté dans une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), les NKT sont capables de reconnaître un glycolipide présenté dans une molécule appelé CD1d, structurellement proche du CMH de classe I, une fois activé, les NKT sont capables de lyser les cellules cibles et de sécréter des cytokines. Ces cellules jouent un rôle important dans la régulation des réponses immunitaires, et leur absence ou dysfonctionnement est à l'origine de pathologie auto-immunes, inflammation ou tumorales. Lorsque les NKT sont activées, les cellules présentatrices d'antigènes se fixent à elles. Les NKT produisent alors un certain nombre de cytokines I comme le TNF ou l'IFN  $\gamma$  et des cytokines de type II telles que l'IL-4 ou l'IL-13 qui activent presque tous les types de cellules immunitaires.

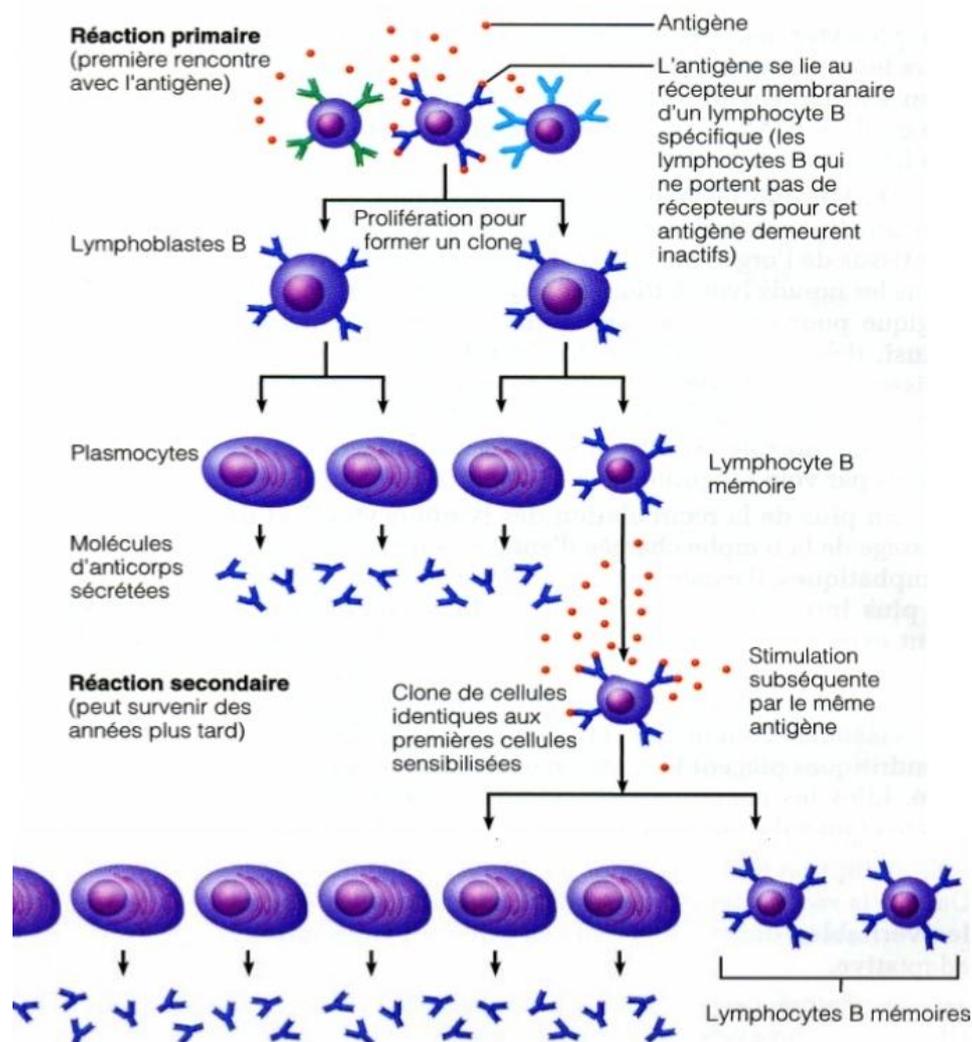
## 3. Les acteurs de l'immunité Adaptative

Il s'agit principalement des lymphocytes B et T. les lymphocytes B étant responsables de la réponse immunitaire humorale (production d'anticorps) et les lymphocytes T des réponses cellulaires (auxiliaire, cytotoxique ou régulatrice). Les lymphocytes représentent 20 à 40 % des cellules blanches du sang et 89% des cellules de lymphe dont la durée de vie est 20 à 30 ans. Les lymphocytes peuvent être divisés en trois populations : les cellules B, T, et les cellules NK (Natural de killer) sur la base de leur fonction et des constituants de leur membrane cellulaire. Les cellules clés de l'immunité adaptative, les

cellules B et T, portent chacune leur propre famille distinctive de récepteurs aux antigènes, les cellules NK sont des gros lymphocytes granuleux, font partie du Système immunitaire inné et n'expriment pas le groupe de molécules membranaires caractéristiques des cellules B et T.

### 3.1. Lymphocytes B

L'interaction de petits lymphocytes  $6\mu\text{m}$  de diamètre en présence de certaines cytokines induit ces cellules à entrer dans le cycle cellulaire de  $G_0$  vers  $G_1$ ,  $G_2$  ..... les lymphocytes grossissent et deviennent des cellules blastiques de  $15\mu\text{m}$  de  $\Phi$  appelées lymphoblastes ; ces cellules ont un rapport cytoplasme /noyau plus grand et des organites plus complexes que ceux des petits lymphocytes. Donc une cellule B naïve (AC spécifiques membranaires) qui se fixe aux antigènes entraîne une division rapide de cette cellule. Ces cellules filles se différencient en cellules effectrices : plasmocytes et en cellules mémoires. Les plasmocytes sont hautement spécialisés pour la sécrétion d'Anticorps, une seule cellule est capable de sécréter quelques centaines à plus de un millier de molécule d'AC par seconde. (Figure 38).



**Figure 38 :** Sélection clonale d'un lymphocyte B.

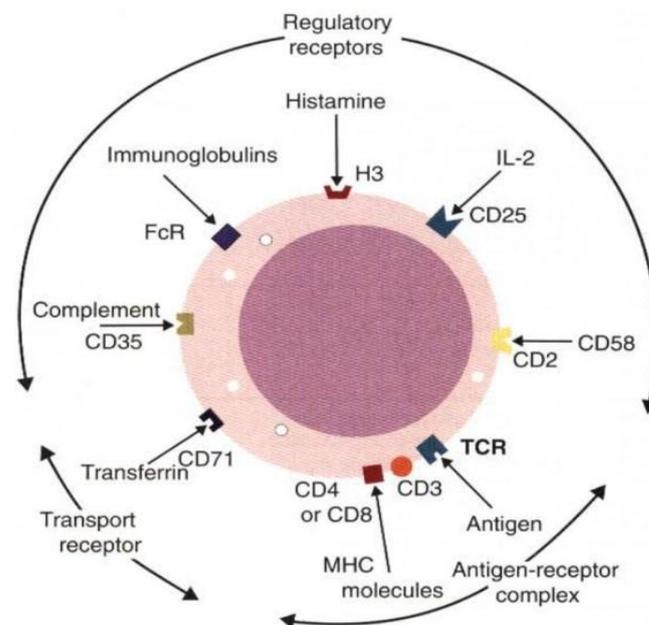
### 3.2. Lymphocyte T

Les lymphocytes T portent un récepteur de surface appelé T Cell Recepteur (TCR) capable de reconnaître des déterminants antigéniques spécifiques. Il existe deux types de LT différenciés par la structure du TCR qu'ils expriment, et qui peut être un hétéro dimère de chaînes  $\alpha\beta$  dit LT $\alpha\beta$  ou un hétérodimère de chaînes  $\gamma\delta$  dit LT  $\gamma\delta$ .

Les lymphocytes T se différencient en deux groupes (en référence à une protéine de surface) :

- Les LT CD8 qui évoluent en LT cytotoxique qui détruit les cellules infectées.
- Les LT CD4 qui donneront des LT helpers(ou auxiliaires) qui coordonnent la réponse immunitaire et aident les autres cellules. Il va exister différentes versions des lymphocytes auxiliaires en fonction du type d'infection afin de faciliter la destruction de la cible. (Figure 39).

Les lymphocytes Peuvent également devenir des lymphocytes T mémoire. En plus du TCR, les lymphocytes T sont caractérisés par le cluster de différenciation CD3, ainsi que par un certain nombre de protéines membranaires :des immunoglobulines, des intégrines ,des sélectines L, des récepteurs de cytokines et d'autres clusters de différenciation :CD4 ou CD8 ,CD2 (récepteur de clusters CD48 et CD58 présent sur les cellules présentatrices d'antigènes),CD28 (récepteur de clusters CD80ou B7-1,et CD86 ou B7-2),CD 45 et CD154 (ligand de CD40/CD 40-L) que l'on trouve à la surface des cellules présentatrices d'antigènes),CD25 etc..... (Figure 40).

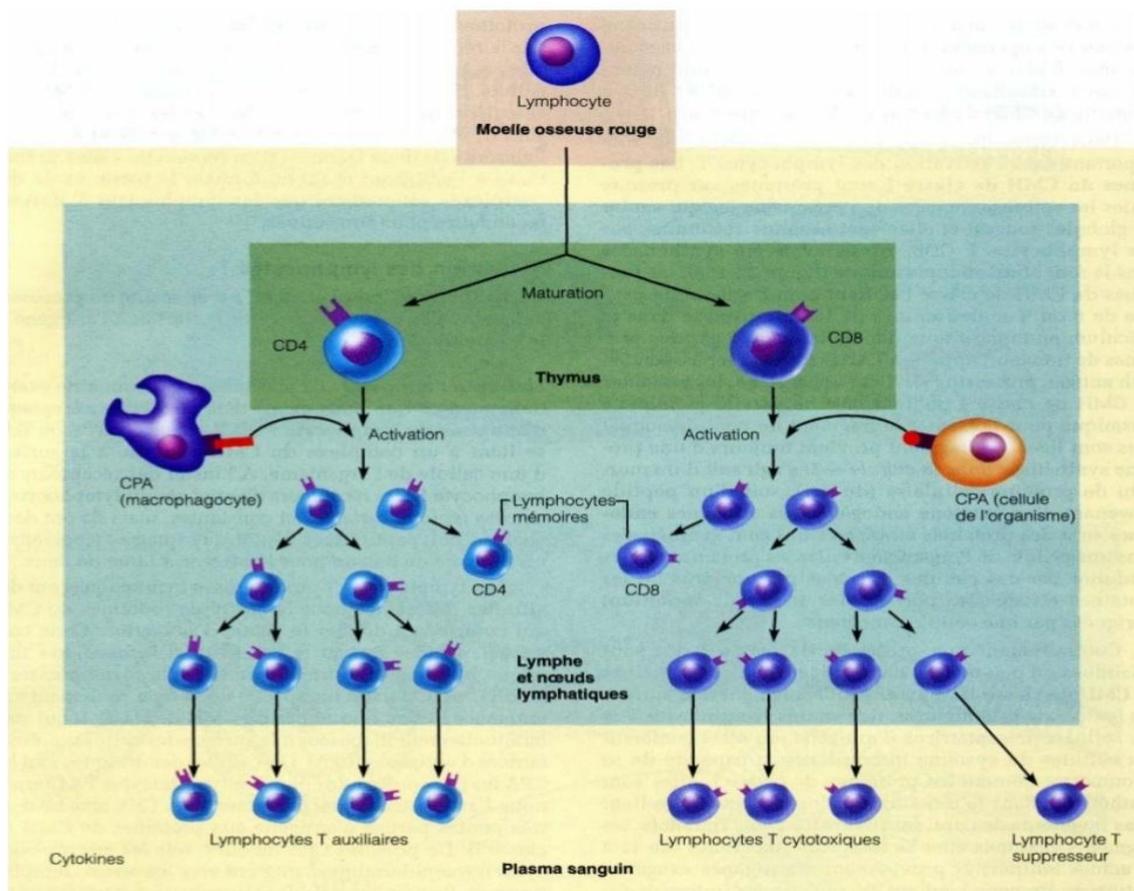


**Figure 39** : Les principaux récepteurs portés par les lymphocytes T.

Les lymphocytes T portent au sein de leur membrane cytoplasmique, des molécules réceptrices ayant la faculté de fixer spécifiquement des molécules particulières. (Ligands).

Ces récepteurs sont :

- Récepteurs de reconnaissance de l'antigène ;
- Récepteurs pour le Fc des Ig ;
- Récepteurs pour les facteurs du complément (C3b) ;
- Récepteurs pour les Hormones et les neuromédiateurs ;
- Récepteurs pour les virus ;
- Récepteurs pour les lectines ;



**Figure 40** : Principaux types de lymphocytes T selon les glycoprotéines de différenciation (CD4, CD8) présentes à leur surface.

Les lymphocytes T interviennent dans les phénomènes d'immunité spécifique à médiation cellulaire (cytotoxicité cellulaire, réponse d'hypersensibilité retardée, rejet de greffes allogéniques), mais aussi dans l'immunité à médiation humorale (coopération lymphocytes Th-lymphocytes B). Au sein des zones T-dépendantes des organes lymphoïdes secondaires, les lymphocytes T se différencient et acquièrent un rôle spécifique : ils deviennent régulateurs ou effecteurs.

### 3.2.1. Lymphocytes T régulateurs

- **Lymphocytes T auxiliaires (helpers)**

Ils sont porteurs de marqueurs CD4<sup>+</sup> et sont spécifiques de l'antigène, ce sont des LT mémoires ayant une durée de vie longue, et se multiplient lors de chaque stimulation antigénique, leur nombre croît régulièrement, ce qui augmente les chances de rencontre avec l'antigène. Une fois activé, le lymphocyte T helper va activer secondairement les autres lymphocytes en induisant leur transformation en lymphocytes effecteurs.

Ils existent deux sous-ensembles des lymphocytes T auxiliaires :

Les LT Th1 et les LT Th2 ayant des rôles bien distincts, liés à leur capacité à sécréter des cytokines différentes à rôles antagonistes :

**Les LTh1** sont des LT auxiliaires de la réponse immune cellulaire active et stimulent les LTc ainsi que les macrophages et les cellules NK. Ils sécrètent L'IL2 et L'IFN $\alpha$  pour la destruction des pathogènes intra-cytoplasmique et production sélective d'anticorps d'une sous classe spécifique d'IgG.

**Les LTh2** sécrètent sélectivement les interleukines 4,6,10 et 13 et ils jouent un rôle dans le développement des LB et des plasmocytes, et dans la sécrétion d'IgE, d'IgA et d'une autre sous classe d'IgG.

- **Lymphocytes suppresseurs**

Le développement de la réaction immunitaire s'accompagne de la prolifération des LT suppresseurs, possédant un marqueur membranaire CD4 et CD25, qui agissent en inhibant l'activation des lymphocytes T helper et les lymphocytes effecteurs. Ils contribuent à la décroissance (atténuation) progressive de la réaction immunitaire.

- **Les lymphocytes T effecteurs ou T cytotoxique**

Possédant comme les lymphocytes suppresseurs le marqueur CD8. Leur fonction principale est la médiation de la cytotoxicité, sous l'influence Th1.

Cependant des LTCD8<sup>+</sup> peuvent produire certaines cytokines (IL-4, IFN et TGF transforming growth factor). Les LT cytotoxiques interviennent dans la destruction des cellules infectées par le virus ou d'autres agents infectieux intracellulaires, et les cellules tumorales.

#### 4. Moelle osseuse

La moelle osseuse est un tissu complexe qui est le siège de l'hématopoïèse, et contient des dépôts graisseux, avec le temps, la graisse remplit 50% ou plus le compartiment de la moelle des os. Les cellules hématopoïèse générées dans la moelle osseuse passent dans la paroi vasculaire et entrent dans la circulation sanguine et les distribuant dans tout l'organisme.

Elle est le site de production et de développement des cellules B, générées à partir des progéniteurs lymphoïdes, les cellules B immatures prolifèrent et se différencient au sein de la moelle osseuse. Les cellules stromales de la moelle osseuse interagissent directement avec les cellules B et sécrètent diverses cytokines nécessaires pour le développement de ces dernières. Les cellules B de la moelle osseuse constituent la source d'environ 90% des immunoglobulines IgG et IgA plasmatiques.

##### 4.1. Regards sur la clinique

La transplantation de la moelle osseuse a été le moyen habituel de restauration du système hématopoïétique cependant l'élément essentiel de la transplantation de la moelle osseuse est la transplantation de cellules souches et un nombre significatif de cellules souches peut être obtenue à partir d'autres tissus, tels que le sang périphérique où le sang du cordon ombilical (beaucoup pensent que le sang périphérique remplacera la moelle comme source majeure de cellules souches hématopoïétique dans de nombreuses applications) pour l'introduction d'un gène normal pour corriger une maladie causée par un gène déficitaire. (Le receveur est aussi le donneur).

Dans tout procédé de transplantation, des différences génétiques entre le donneur et le receveur peuvent conduire à des réactions de rejet d'origine immunitaire. En plus du rejet par l'hôte du tissu transplanté (hôte contre greffon), les lymphocytes du greffon peuvent aussi attaquer les tissus du receveur provoquant alors la maladie du greffon contre l'hôte.

##### 4.2. Les greffes et les transfusions

Un greffon issu d'un donneur différent (allogreffe) est reconnu comme étranger et il est alors éliminé par le receveur. Lorsque l'on transfuse du sang des règles de compatibilité doivent être respectées afin d'éviter tout accident. (Tableau 04).

**Tableau 04 : Greffes de peau chez le lapin.**

Caractéristiques du donneur et du receveur	Résultat au bout de 10 jours
A et B Sont le même individu (autogreffe)	Le greffon se confond avec tissus environnantes
A et B Sont des individus différents mais de même espèce (allogreffe)	Le greffon desséché et éliminé
A et B sont des jumeaux (isogreffe)	Greffon se confond avec les tissus environnants
A et B Sont frère et sœur (isogreffe)	Parfois le greffon est rejeté, parfois il est accepté
A et B sont d'espèces différentes (hétérogreffe)	Le greffon desséché et éliminé